

LYSOZYM, NA-EDTA
und
ANTIMETABOLITEN
in der Therapie experimenteller Keratitis herpetica

von
Jutta Mollenhauer
aus
Nürnberg

1968 № 273

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Schreck

LYSOZYM, NA-EDTA
und
ANTIMETABOLITEN
in der Therapie experimenteller Keratitis herpetica

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Jutta Mollenhauer
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.E.Wetterer

Referent: Prof.Dr.E.Schreck

Coreferent: Prof.Dr.H.Pauly

Tag der mündlichen Prüfung: 30.Juli 1968

LYSOZYM, NA-EDTA und
ANTIMETABOLITEN in der Therapie
experimenteller Keratitis herpetica

Einleitung

Die Behandlung von Virusinfektionen, insbesondere die der Keratitis herpetica, war immer schon mit Problemen verbunden, da Viren keinen eigenen Stoffwechsel haben. Ein wesentlicher Fortschritt wurde erst durch die Erforschung der virostatistischen Wirkung von Antimetaboliten erzielt, welche Wollensack und Kaufman 1960 und 1962 erstmals zur Therapie der Keratitis herpetica anwandten. Inzwischen bestätigten zahlreiche Autoren den Erfolg der Therapie mit Antimetaboliten. Es liegen jedoch auch eine Reihe von Berichten vor, die vor der kritiklosen Anwendung dieser Substanzen warnen, da sie lokale Nebenwirkungen aufweisen.

Fleming entdeckte 1922 einen körpereigenen Abwehrstoff, der im Blut, in allen Geweben und Sekreten vorkommt, das Lysozym. Später erkannte man, daß eine Schwächung der Immun- und Abwehrkräfte des Organismus mit einem Lysozymdefizit einhergeht.

Lysozym kann enzymatisch und nicht enzymatisch wirken.

- a) Es wirkt hauptsächlich enzymatisch, indem es Zellwandveränderungen durch Spaltung der glycosidischen β 1-4 Bindungen zwischen N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosamin im Tetrasaccharidgrundgerüst der Zellwand hervorruft. Auf Viren kann Lysozym auf folgende Weise wirken: Bestimmte Virusarten finden an der durch Lysozym veränderten Zellwand keine Haftung. Sie können somit das genetische Material nicht in die Zelle einbringen, weswegen die Neubildung von Viruspartikeln ausbleibt.

- b) Die nichtenzymatische Wirkung erhält das Lysozym durch seine Eigenschaft als basisches Polypeptid, das die negativen Ladungen der Viren bindet.

Lysozym greift auch Gram positive Bakterien an, da deren Zellwände aus Mucopolysacchariden mit dem Tetrasaccharid Grundgerüst bestehen.

S. K a w a s e und N e m o t o fanden 1957 eine Methode, das Lysozym mengenmäßig in der Tränenflüssigkeit zu bestimmen. 1966 zeigten S. K a w a s e , K. N a r u k e und M. S a k u r a i in einer experimentellen Untersuchung, daß sich unterschiedliche Mengen an Lysozym in der Tränenflüssigkeit bei verschiedenen Erkrankungen des Auges finden.

Die Erkenntnis der Wirkungsweise des Lysozyms gab Anlaß zu den folgenden Experimenten.

Material und Methodik:

- A. Versuchstiere sind einjährige Kaninchen. Zwei Versuchsreihen werden aufgestellt, wobei in der ersten die linken Augen und in der zweiten die rechten zum Versuch genommen werden. Jeweils ein der aus vier Tieren bestehenden Gruppen ist ein Albino.

Nach Anästhesie mit Cocain wird mit einem Trepan von 5 mm $\emptyset$ eine 0,1 mm tiefe Laesion in die Cornea gesetzt, die gleichzeitig mit menschlichen Herpesviren des Stammes Tups nach der 19. Chorio-Allantoispassage infiziert wird.

Durch Anfärben der Hornhautdefekte mit Fluorescein in den folgenden 24 und 48 Stunden kann eine ausreichende Infektion nachgewiesen werden und die Therapie beginnen.

Die zu untersuchenden Präparate werden tagsüber stündlich und nachts zweistündlich in den Bindehautsack getropft.

B. Folgende Präparate werden auf ihre Wirksamkeit geprüft:

1) Lysozym

a) 1. Versuch, erster Tag: 125 mg pro 3,5 ccm Lösungsmittel (3,57 %)

1. Versuch, zweiter

bis fünfter Tag : 250 mg pro 3,5 ccm Lösungsmittel (7,14 %)

b) 2. Versuch, erster Tag: 250 mg pro 3,5 ccm Lösungsmittel (7,14 %)

2. Versuch, zweiter

bis fünfter Tag : 500 mg pro 3,5 ccm Lösungsmittel (14,28 %)

2) Mischpräparat aus Lysozym (3,57 %) und Na-EDTA im Verhältnis 1 : 1

3) IPA-Tropfen (Jodophenylalanin)

a) 1. Versuch: 0,1 %

b) 2. Versuch: 0,25 %

4) Na-EDTA (Dinatrium-Athylen-Diamin-Tetraacetat)

5) IUDR (5-Jod-2-Desoxyuridin) 0,1 %

6) NaCl-Lösung (0,9 %).

Zur Vermeidung einer Sekundärinfektion wird allen Präparaten Penicillin, 1700 IE pro ml und Streptomycin, 1,7 mg pro ml beigegeben. Die Lösungen werden bei Versuchsbeginn angesetzt und im Kühlschrank aufbewahrt.

Um den Verlauf der Infektion ohne Behandlung überprüfen zu können, wird eine Gruppe der Versuchstiere lediglich mit 0,9 % Kochsalzlösung getropft.

Täglich wird die Cornea einmal mit Fluorescein angefärbt und gezeichnet. Bei den Skizzen bedeutet der Kreis die Hornhautlederhautgrenze, während die Figuren innerhalb des Kreises die Hornhaut-Läsionen darstellen.

V Versuchsergebnisse

A. 1. Versuchsreihe:

1. Lysozym:

Bei den mit Lysozym behandelten Tieren zeigt sich in den ersten drei Tagen eine zunehmende Ausbreitung der Infektion mit großflächigen Hornhautläsionen. Ein Tag nach Therapiebeginn wird die Konzentration des Lysozyms verdoppelt. Am vierten Tag ist bei zwei Tieren ein mäßiger Rückgang der Infektion zu beobachten. Die anfangs nur oberflächliche Zerstörung des Hornhautepithels hat sich in das Hornhautparenchym ausgebreitet und bei drei Tieren ein massives Hornhautödem hervorgerufen. Bei einem Auge zeigt sich ein ulcerierender Prozeß. Im weiteren Verlauf sind am 5. Tag bei zwei Tieren Frischinfekte an bisher nicht befallenen Hornhautflächen zu sehen. 3 Tage nach Absetzen des Lysozyms zeigt die Kontrolle bei allen Versuchstieren noch massive Hornhautdefekte.

2. Mischpräparat aus Lysozym und EDTA :

Die Infektion breitet sich in den ersten drei Tagen stetig aus. Am vierten Tag sind bei drei Versuchstieren punktförmige Epitheldefekte zu erkennen. Erst am fünften Tag verkleinern sich die dendritischen Figuren, was für ein langsames Abklingen der Infektion spricht. Nach Absetzen des Präparates tritt eine rasche Besserung ein. Bei der Kontrolle nach drei Tagen sind bei zwei Versuchstieren keine fluoresceinpositiven Stellen mehr nachweisbar.

3. I P A :

IPA kann bei der hier angewandten Konzentration von 0,1 % und der vorliegenden massiven Infektion den Ablauf der Keratitis herpetica nicht beeinflussen. Die großflächigen Hornhautläsionen verkleinern sich erst am fünften Tag nach Therapiebeginn und sind auch drei Tage nach Absetzen des Präparates bei allen Versuchstieren noch nachweisbar. Allerdings treten keine Rezidive auf. Komplikationen sind im Ablauf des Krankheitsprozesses nicht zu beobachten.

4. Na-EDTA :

Na-EDTA ist in seiner therapeutischen Wirksamkeit mit dem Mischpräparat aus Lysozym und EDTA zu vergleichen. Bei drei Tieren treten am 3. und 4. Tag neue fluoresceinpositive Stellen auf. Am 5. Tag geht die Infektion langsam zurück. Die ersten drei Tage zeigen keinerlei Heilungstendenz. Die Kontrolle nach drei Tagen läßt noch punktförmige Läsionen erkennen.

5. I U D R :

IUDR führt in dieser Versuchsreihe zu den besten therapeutischen Ergebnissen. Schon 24 Stunden nach Therapiebeginn tritt eine deutliche Besserung ein. Die dendritischen Figuren sind in Vergleich zu den Kontrolltieren

wesentlich kleiner. Am 3. Tag lassen sich bei drei Tieren keine Hornhautdefekte mehr nachweisen. Die Kontrolle, drei Tage nach Absetzen des Präparates, zeigt bei zwei Versuchstieren Rezidive, die sich als punktförmige Läsionen darstellen lassen.

6. NaCl :

Alle Kontrolltiere weisen eine kontinuierliche Zunahme der Infektion bis zum 5. Tag auf. Am 4. Tag sind bei drei Tieren neue Läsionen zu sehen. Die Infektion geht in die Tiefe, erfaßt das Hornhautstroma und breitet sich über den größten Teil der Cornea aus. Nach Absetzen der 0,9 % Kochsalzlösung heilt bei einem Tier die Infektion vollständig ab, bei einem anderen bleibt eine massive, milchige Hornhauttrübung mit Ulceration bestehen. Die restlichen Versuchstiere lassen im Bereich der Trepanierung kleine punkt- und strichförmige fluoresceinpositive Defekte erkennen.

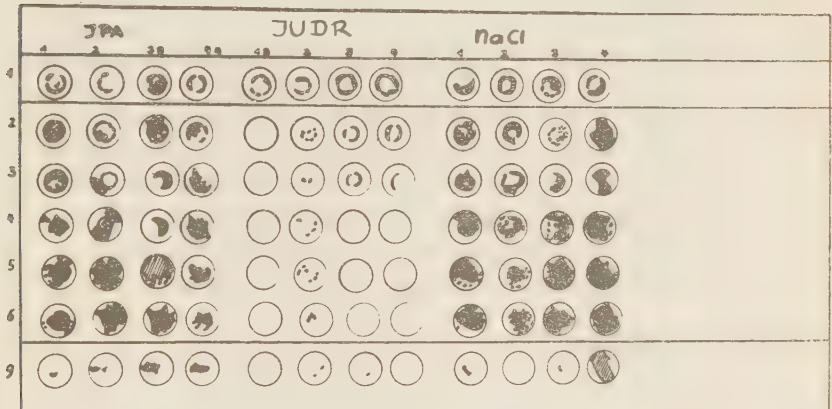
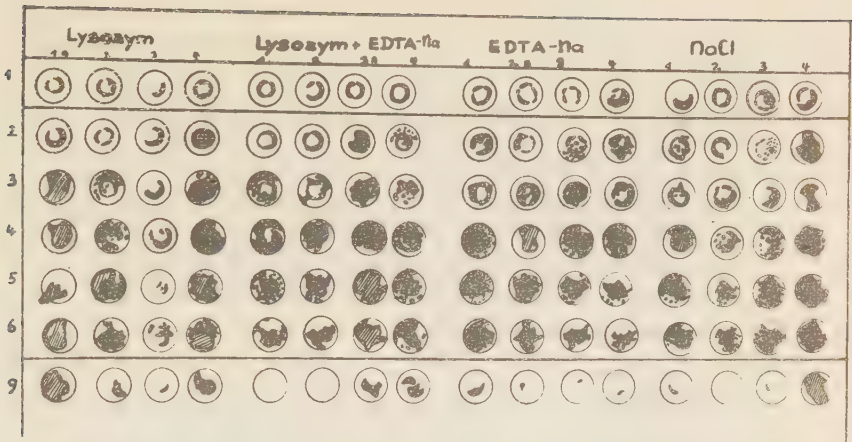


Abb. I und II: Massive Infektion der Cornea von Kaninchenaugen mit Herpes simplex Viren. Der Kreis stellt die Hornhaut-Lederhautgrenze dar, die Figuren innerhalb des Kreises die fluoresceinpositiven Hornhautläsionen. Hornhautödem sind durch Schraffurierung der Figuren gekennzeichnet. In der ersten Zeile sind die Augen 48 Stunden nach der Infektion dargestellt. Die stärker ausgezogenen horizontalen Linien geben Beginn und Ende der Therapie an. Die senkrechte Zahlenreihe an der linken Seite zeigt die Dauer der Behandlung in Tagen an.

B. 2. Versuchsreihe:

Die Cornea der Kaninchenaugen wird hier mit dem Hockeymesser nur leicht geritzt und infiziert, um damit eine geringere und mehr den physiologischen Bedingungen angepaßte Infektionsstärke zu erzielen. Lysozym wird hierbei 4-fach konzentriert und IPA 2,5-fach konzentriert verwendet. Alle anderen Versuchspräparate gelangen wie bei der Versuchsreihe 1 unverändert zur Anwendung.

1. Lysozym :

Lysozym erweist sich in hoher Konzentration und geringerer Infektion wirksamer als in der 1. Versuchsreihe. Am 3. Tag nach Therapiebeginn verkleinern sich die dendritischen Figuren und am 4. und 5. Tag tritt bei allen Versuchstieren eine deutliche Besserung ein. Im weiteren Verlauf sind bei 2 Versuchstieren vorübergehend Cornealödeme anstelle der herpetischen Läsionen zu beobachten. Ein Tier zeigt ein Rezidiv. Die durchschnittliche Abheildauer beträgt in diesem Versuch 8 Tage.

2. a) Na-EDTA und

b) Na-EDTA und Lysozym kombiniert:

Die beiden Präparate können den Ablauf der Keratitis herpetica nicht beeinflussen. Erst am 5. und 6. Tag nach Therapiebeginn ist ein Rückgang der Infektion zu beobachten. In durchschnittlich 9 Tagen ist sie abgeheilt. In beiden Gruppen bleiben jedoch milchige Hornhauttrübungen bestehen.

3. IPA-Tropfen :

IPA zeigt sich auch bei höherer Dosierung und geringerer Infektion therapeutisch nicht sehr wirksam. Am 5. Tag tritt bei einem Tier eine leichte Besserung ein. Nach Absetzen des Präparates heilen die Hornhautläsionen sehr schnell ab, ohne Cornealödeme oder Rezidive zu hinterlassen.

4. I U D R :

Unter der Therapie mit IUDR kommt die Infektion nicht zur Ausbreitung. Die Hornhautdefekte bleiben punkt- und strichförmig auf die mit dem Hockeymesser gesetzten Läsionen beschränkt und sind bereits am 3. Tag kaum mehr nachweisbar. Allerdings treten bei allen Tieren Rezidive auf, bei einem noch während der Therapie, bei den anderen 0 bis 3 Tage nach Absetzen des Präparates.

Zu den Abbildungen III und IV :

Leichte Infektion der Cornea von Kaninchenaugen mit Herpes simplex Viren des gleichen Stammes wie in Versuch 1. Therapiebeginn 48 Stunden nach der Infektion. Dauer der Behandlung 5 Tage. Vgl. Legende der Abbildungen I und II.

	Lysozym				Lysozym-EDTA-H ₂				EDTA-Na				no Cl			
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																
31																
32																
33																
34																
35																
36																
37																
38																
39																
40																
41																
42																
43																
44																
45																
46																
47																
48																
49																
50																
51																
52																
53																
54																
55																

Vergleich der Ergebnisse

Der Vergleich beider Versuchsreihen zeigt, daß sowohl die Stärke der Infektion als auch die Konzentration der angewandten Präparate Einfluß auf den Verlauf der experimentell gesetzten Keratitis herpetica am Kaninchenaugen haben.

Lysozym war im zweiten Versuch unter Anwendung der vierfachen Konzentration wirksamer als im ersten Versuch. Es entstanden jedoch beide Male jeweils bei zwei Versuchstieren Hornhautinfiltrate, durch die sich die Heilung etwas verzögerte.

Die besten Resultate brachte in beiden Versuchsreihen die Behandlung mit 0,1 %-iger IUDR-Lösung. Es scheint jedoch eine Behandlungsdauer von nur 5 Tagen zu kurz zu sein, um die Infektion zu beherrschen, denn in beiden Versuchsreihen traten nach einigen Tagen Rezidive auf.

Mit den übrigen Präparaten konnte unter den vorgegebenen Bedingungen kein sichtbarer Erfolg in der Behandlung der experimentellen Keratitis herpetica erzielt werden. IPA-Tropfen führten auch in der zweiten Versuchsreihe kaum eine Besserung herbei. Bemerkenswert scheint, daß die mit IPA-Tropfen behandelten Versuchstiere alle einen komplikationslosen Verlauf der Krankheit zeigten.

Wir haben die Erfahrung gemacht, daß Albinos sich weniger gut als Versuchstiere eignen. Bei ihnen war immer gleichzeitig eine heftige eitrige Konjunktivitis zu beobachten.

Diskussion

Über die lokale Anwendung von Lysozym am Auge zur Behandlung der Keratitis herpetica ist in der Literatur bis jetzt kaum etwas berichtet worden.

S. K a w a s e , K. N a r u k e und M. S a k u r a i haben in einem Tierexperiment die Lysozymmenge in der Tränenflüssigkeit bei verschiedenen Erkrankungen des Auges bestimmt. Sie stellten fest, daß bei Ausbruch der Keratitis herpetica der Lysozymgehalt in der Tränenflüssigkeit stark ansteigt. Andere Autoren, wie T h o m p s o n und R i n d l e y und M i t u h a w a haben dagegen einen beträchtlichen Abfall der Lysozymmenge im Initialstadium der Keratitis herpetica gemessen.

Im eigenen Experiment wurde nun versucht, den Verlauf der Keratitis herpetica durch lokale Applikation am Auge therapeutisch zu beeinflussen. Die Versuchsergebnisse lassen keinen sicheren Erfolg erkennen, obgleich in der zweiten Versuchsreihe bei kleinerer Infektionsdosis unter der Lysozymbehandlung eine geringe Besserung eintrat.

Neben der unspezifischen Abwehrfunktion soll Lysozym auch eine antivirale Wirksamkeit besitzen, indem es durch Zellwandveränderungen das Eindringen bestimmter Viren in die Zelle verhindert und damit den Viren die Möglichkeit zur Vermehrung nimmt.

Im Gegensatz zu den Berichten anderer Autoren (J. W o l l e n s a k und U. K l a r e 64, H. N e u b a u e r 65, K. G r a u p n e r und F. M ü l l e r 66), die mit der virostatistischen Substanz FPA, dem Fluorsubstitutionsprodukt des Phenylalanins gute therapeutische Ergebnisse erzielt hatten, konnte im eigenen Versuch mit IPA, dem Jodsubstitutionsprodukt des Phenylalanins kein sicherer Heilerfolg beobachtet werden. Auch bei geringerer Infektionsstärke

und Verwendung einer höheren Konzentration von IPA trat kaum eine Besserung ein. Dies kann möglicherweise durch die unterschiedliche Art der Applikation-Tropfen statt Salben erklärt werden. Bemerkenswert scheint, daß in beiden Versuchsreihen die mit IPA-Tropfen behandelten Tiere keinerlei Nebenerscheinungen, wie Hornhautödeme, oder tiefe ulcerierende Prozesse der Cornea aufwiesen. Die dendritischen Effloreszenzen waren in 8 Tagen restlos und ohne Rezidive abgeheilt. Ein Vergleich mit den Kontrolltieren zeigt, daß zwar auch hier nach 9 Tagen keine herpetischen Defekte mehr mit Fluorescein nachweisbar waren, daß aber die Hälfte der Kaninchen schwere, tiefe Hornhautschädigungen zurückbehielt.

Nachdem W o l l e n s a k 1960 und K a u f m a n 1962 im Tierexperiment die virostatistische Wirksamkeit der Antimetaboliten bewiesen hatten, fanden diese Substanzen in den folgenden Jahren bereits breiteste Anwendung in der Therapie der Keratitis herpetica. Andere Autoren (M. H. L u n t z , C. C r e m o n a , E. M a x w e l l , R. Z i n t z u. a. m.) berichten von ausgezeichneten Heilerfolgen bei frischen, rein epithelialen Formen. Gelegentlich wurden auch Mißerfolge beschrieben, die aber hauptsächlich bei metaherpetischen Prozessen und rezidivierenden Herpeskonjunktivitiden aufgetreten sind. (M. R e i m , L. S c u l l i n a , A. d. R o e t h , R. Z i n t z u. a. m.)

Die Behandlungsergebnisse mit einer 0,1 %-Lösung von IUDR waren im beschriebenen, eigenen Experiment sowohl bei leichter als auch bei massiver Infektion sehr gut. In durchschnittlich 3 bis 5 Tagen waren die dendritischen Figuren auf der Cornea nicht mehr nachweisbar. Der Verlauf der Keratitis herpetica war von seiten der Cornea komplikationslos; es traten jedoch einen Tag nach Absetzen des Präparates in beiden Versuchsreihen Rezidive auf. Auch andere Autoren haben über das Auftreten von Rezidiven be-

richtet (R. L a i b s o n , J. F r a n ç o i s).
J. François rät deshalb IUDR noch 2 bis 3 Wochen über
die Zeit der klinischen Abheilung hinaus anzuwenden.
D. M a l o n e y und H. K a u f m a n erklären die
sich widersprechenden Ergebnisse und die klinischen Miß-
erfolge in der Behandlung der Keratitis herpetica mit
IUDR damit, daß die einzelnen Virusstämme ein verschie-
denes Ausbreitungsvermögen in der Cornea des Auges be-
sitzen. Einige Virusarten dringen bis in die Hornhaut-
endothelien vor und führen damit zu den tiefen metaher-
petischen Formen der Keratitis, die therapeutisch nicht
zu beeinflussen sind. H. K a u f m a n hält auch die
Konzentration des angewandten Mittels für sehr wichtig.
Schlechte Resultate seien dann zu erwarten, wenn die ge-
gebenen Wirkstoffmengen zu gering sind. Er bezeichnet
IUDR als relativ unlöslich im Vergleich zu Trifluor-
thymidin, das 50- bis 100-mal höhere Konzentrationen
erreicht als IUDR. Trifluorthymidin hemmt genauso wie
IUDR die Virusvermehrung, jedoch entwickeln sich Rezi-
dive gegenüber dem neuen Virostatikum viel seltener.

Daß verschiedene Herpesstämme unter der IUDR-Therapie
zur Resistenz neigen, zeigte S. K o b a y a s h i an
Gewebekulturen und im Tierversuch. Auf diese Weise läßt
sich auch die schlechte Wirkung des IUDR bei rezidivie-
render Herpeskonjunktivitis erklären, genauso wie die
schlechten Ergebnisse bei schon über einen längeren Zeit-
raum bestehender Infektion.

Immer wieder in der Literatur beschriebene schwerste
Verlaufsformen der Keratitis herpetica nach Anwendung
von IUDR gaben zu einer Reihe von Versuchen Anlaß, die
Aufschluß über eventuell schädigende Nebenwirkungen der
Substanz geben sollten. So stellten J. W o l l e n s a k
und K y p k e (1965) eine ausgeprägte Hemmung der
Epithelregeneration und eine Hemmung der cornealen Wund-
heilung nach lokaler Anwendung von 0,1 % IUDR-Tropfen fest.

H. S c h u m a c h e r u n d R. M a c h e m e r (1966) bestätigten diese Untersuchungen. So erschienen klinische Berichte über Hornhautperforationen nicht verwunderlich. Derartige schwere Erscheinungen im Verlauf der Keratitis herpetica konnten im eigenen Versuch nicht festgestellt werden. Auch andere Autoren wie F. M. P o l a c k und J. R o s e mahnen zur Vorsicht bei der Anwendung von IUDR bei tiefen herpetischen Prozessen.

Da mit Herpesviren infizierte Zellen einen hohen DNS-Stoffwechsel haben, sind sie auch besonders empfindlich gegenüber Störungen des allgemeinen DNS-Stoffwechsels. Weil IUDR nicht spezifisch gegen DNS-Viren wirkt, sondern ganz allgemein die DNS-Synthese in allen Zellen beeinflusst, schädigt es wahrscheinlich auch gesunde, nicht befallene Zellen. C. H a n n a (1966) bestätigt, daß IUDR sowohl in virusinfizierte Epithelzellen als auch in nicht befallene Epithelzellen anstelle des Thymins in die DNS eingebaut wird. Die infizierten oberflächlichen Epithelzellen zeigen sich dem IUDR gegenüber aber viel empfindlicher als die normalen basalen Epithelzellen, weil die Konzentration des wirksamen Stoffes an der Oberfläche viel höher ist. Daß die Konzentration des Virostatikums eine entscheidende Rolle für dessen Wirksamkeit spielt, wurde schon erwähnt.

Zusammenfassung

Der hier vorliegende Bericht soll einen weiteren Beitrag zur Therapie der experimentellen Keratitis herpetica am Kaninchen-Auge liefern. Die besten Resultate lieferten hier eine 0,1 % IUDR-Lösung. Ihre 5-tägige Anwendung genügte, um die herpetischen Hornhautdefekte zur völligen Abheilung zu bringen. Nach Absetzen des Präparates traten bei 70 % der Tiere Rezidive auf. IUDR soll aber nur bei der epithelialen Form der Keratitis herpetica Anwendung finden, da es auf tiefe metaherpetische Prozesse keinen Einfluß mehr hat. Außerdem können bei längerer Anwendung Schädigungen gesunder Hornhautzellen auftreten.

Mit Lysozym konnte kein sicherer Therapieerfolg erzielt werden. Lysozym ist auch bei geringer Infektionsstärke und hoher Konzentration nicht sicher wirksam. Eine Kombination aus Lysozym und Na-EDTA und das reine Na-EDTA erwiesen sich als weitestgehend wirkungslos. Bei der Behandlung mit IPA-Tropfen zeigte sich, daß die dendritischen Figuren nur sehr langsam, aber völlig komplikationslos abheilten. IPA-Salbenapplikation liefert ein dazu unterschiedliches Ergebnis.

Literatur

- Almaric, P. und Besson, P. : Kératit à virus et IDU
Bull. Soc. Ophtal. 63, 566 - 573
(1963)
- Brosnan, J.D. : A comparative evaluation of 5- jodo-
2- deoxyuridine in the treatment of
corneal herpes simplex
Zentralblatt f.ges. Ophthal. 93, 143
(1965)
- Dubois, J. : Die Behandlung des Herpes corneae mit
JDU
Zentralblatt f. ges. Ophthal. 93, 143
(1965)
- Falke, D. : Die Hemmung der Synthese des Herpes
simplex-Virus durch p-FPA
III. Intern. Kongr. f. Chemoth.
Stuttgart 1963
- François, J. : Traitement des keratiques par IDU
Neetens, A. Bull. Soc. belge Ophtal. 135, 509-515
de Vos, E. (1963)
- Gnädinger, M. und : Untersuchungen über die Wirkung von
Zintz, R. IDM auf Gewebekulturen
A. v. Graefes Arch., Ophth. 167, 355 -
366 (1964)
- Graebner, W. : Tierexperimentelle und klinische Er-
fahrungen mit IUDR-Behandlung des
herpes corneae
Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 75 - 81
(1964)
- Graupner, K. und : Zur Behandlung der Keratitis dendritica
Müller, F. mit p-Fluorphenylalanin
A. v. Graefes Arch., Ophth. 171, II
(1966)
- Hanna, C. : Effect of Several Analogs of Idoxuridine
on the Uptake of Tritium-Labeled
Thymidine in the Rabbit Cornea infec-
ted with Herpes Simplex
Experimental. Eye-Research Vol. 5, No.3
(1966)
- Kaufman, H.E. : Chemotherapy of virus disease Chemo-
therapia (Basel) 7, 1 - 16 (1963)
- Kaufman, H.E. : Neues Virostaticum bei herpes corneae
Medical Tribune I, 48 (1966)

- Kawase, S.
Naruke K.
Sakurai, M. : A study on Lysozyme in tears
Japanese Journal of Ophth. Vol. 10, XI
(1966)
- Kobayashi, S. und
Nakamura, T. : Herpes corneae and IDU Development of
IDU-resistance in herpes-simplex virus
Japanese Journal of Ophth. 8, 14 - 20
(1964)
- Laibson, P.R. und
Leopold, J.H. : An evaluation of double blind IDU
therapy in 100 cases of herpetic
keratitis
Trans. Amer. Acad. Ophth. Otolaryng.
68, 22 - 34 (1964)
- Luntz, M.H. and
MacCallum, F.O. : Treatment of herpes keratitis with
5-jodo-2-deoxyuridine
Brit. J. Ophth. 47, 449 - 456 (1963)
- Maloney, D.E. und
Kaufman, H.E. : Dissemination of corneal herpes simplex
Invest. Ophth. 4, 872 - 875 (1965)
- Maxwell, E. : Treatment of corneal disease with
5-jodo-2-deoxyuridine
Amer. J. Ophth. Ser. 3, 56, 571 - 573
(1963)
- Mechionda, C. : Sul trattamento dell'herpes cornealis
con IDU
Boll. Oculist. 42, 654 - 660 (1963)
- Minton, R. L. : Paralimbal ring keratitis and absence
of lysozyme in lupus erythematosus
Amer. J. Ophthal. Ser. 3, 60, 532-535
(1965)
- Neubauer, H.,
Falke, D.
Simonis, O. : Die Wirkung von Actidin, Actinomycin,
Puromycin, RNS, p-FPA auf eine standar-
tisierte Herpeskeratitis beim Kaninchen
A. v. Graefes Arch. f. Ophth. 168,
256 - 263 (1965)
- Oshima, K. : The effect of IDU on the multiplication
of herpes simplex virus in Hela-cells
Acta Soc. Ophth. jap. 69, 691 - 698
- Polack, F.M., und
Rose, J. : The effect of 5-jodo-2-deoxyuridine in
corneal healing
Arch. Ophth. (Chicago) 71, 520 - 527
(1964)
- Reim, M. und
Schramm, H.P. : Beitrag zur biochemischen Wirkung des
IUDR auf die Hornhaut
A. v. Graefes Arch. f. Ophth. 168,
185 - 197 (1965)

- Reim, M. : Erfahrungen über die Anwendung und Haltbarkeit von 5-Jod-uracil-desoxyribosid
Klin. Mbl. Augenheilk. 144, 87 - 92 (1964)
- Reiser, K. A. : Über Hornhautschäden durch Emanil
S. B. Verein. Rhein.-Westf. Augenärzte, 57 - 60 (1963)
- de Roeth, A. : Treatment of herpetic keratitis
Amer. J. Ophthal., Ser. 3, 56, 729 - 731 (1963)
- Sampinon, R. L. H. : New ways of treating keratitis herpetica
Ophthalmologica (Basel), 146, 314 - 320 (1963)
- Scullina, L. : La nostra esperienza sul tratto con IDU della cheratoconiutivite epidemica
Boll. Oculist. 41, 832 - 837 (1962)
- Schumacher, H. und Machemer, R. : Der Einfluß von Joduracil-desoxyribosid auf die Regeneration des Hornhautparenchyms
Ophthalmologica, Vol. 152, III (1966)
- Thiel, R. und Wacker, A. : Die Behandlung der Keratitis mit thyminanalogen Verbindungen
Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 94 - 108 (1962)
- Vespa, E. : La 5-iodo-deossiuridine nella terapia locale delle cheratiti erpetiche
Ann. Ophthal. 88, 693 - 699 (1962)
- Wollensak, J. : Neuere Gesichtspunkte zur Therapie des herpes corneae
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 588 (1961)
- Wollensak, J. und Kypke, W. : Hemmung von Epithelregeneration und cornealer Wundheilung beim Kaninchen durch Antimetaboliten
A. v. Graefes Arch. f. Ophth. 168, 102 - 115 (1965)
- Wollensak, J. und Klare, M. : Untersuchungen zur Therapie der experimentellen Keratitis superficialis herpetica
A. v. Graefes Arch. f. Ophth. 167, 214 - 224 (1964)
- Zintz, R. und Vivell, O. : Neue Wege in der Behandlung herpetischer Hornhauterkrankungen.
Ophthalmologica (Basel) 145, 320-327 (1963)

Meinem verehrten Doktorvater,

Herrn Privatdozenten Dr. med. J. W o l l e n s a k ,

danke ich herzlich für die Stellung des Themas,
seine wertvollen Anregungen und die stete
Anteilnahme bei der Durchführung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 27. Januar 1942 wurde ich als zweites Kind der prakt. Ärzte Dr. Hans-Joachim Tonak und Dr. Hertha Tonak, geb. Rachinger, in Nürnberg geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich vom September 1952 bis Juli 1961 die Städt. Mädchen-Oberrealschule I in Nürnberg und machte an dieser Schule 1961 das Abitur. Nach dem Abitur ging ich für ein Jahr nach Italien, um die italienische Sprache zu erlernen.

Im Wintersemester 1962/63 schrieb ich mich an der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen zum Medizinstudium ein. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1965 in Erlangen ab. Nach dem 11. Fachsemester bestand ich am 22. 7. 1968 ebenfalls in Erlangen, das Staatsexamen.

...J. Ha. Mollenhauer...
(Jutta Mollenhauer,
geb. Tonak)

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogn, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
